

FEBERKRAMPER OG TEMPORALLAPPSEPILEPSI – ER DET NOEN SAMMENHENG?



**Obligatorisk oppgave
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo**

**Medisinstudent Frøydis A. B. Sørensen
Veiledere professor Leif Gjerstad og dr. Kjell Heuser**

ABSTRACT

Purpose: Febrile seizures are the most prevalent type of pathological brain activity in children. Despite of the high prevalence, there is still a lot to learn, especially in terms of pathophysiological mechanisms and long term consequences. One of the most controversial topics today is whether febrile seizures lead to temporal lobe epilepsy (TLE). This review study focuses on the pathogenesis of febrile seizures and the possible link between febrile seizures and temporal lobe epilepsy.

Methods: Searches performed using Pubmed.

Results: Linkage and association studies have found numerous loci that may influence the occurrence febrile seizures. Other possible factors in the pathogenesis might be characteristics of cytokines, viral exposure, hyperventilation, iron deficiency or fluid balance. When it comes to febrile seizures and temporal lobe epilepsy retrospective studies find a strong connection between TLE and antecedent febrile seizures. Genetic association studies have also found different loci that can be linked to TLE, with a higher prevalence in those with previous febrile seizures. Animal studies show multiple changes in hippocampal areas after experimental seizures, leading to spontaneous seizures and possible TLE. However, some of the prospective studies fail to show this association.

Conclusion: Many questions still remain unsolved. To come closer to an answer, larger MRI studies and prospective studies with long term follow up are necessary.

INNLEDNING

Feberkramper er den vanligste formen for krampeanfalle hos barn. Til tross for at den høye forekomsten er mekanismene lite kjent, likeledes hvilke konsekvenser feberkramper har på lang sikt. Et av de mest kontroversielle temaene i dag er om feberkramper fører til temporallappsepilepsi. Denne litteraturstudien har som intensjon å presentere dagens viten og mulige årsaker til feberkramper, deriblant sammenhengen mellom feberkramper og mesial temporallappsepilepsi (MTLE). Dette utløser 3 viktige spørsmål som er omdiskutert i litteraturen. (1) Hvorfor gir feber kramper? (2) Hvorfor får noen feberkramper og andre ikke? (3) Gir feberkramper temporallappsepilepsi?

Oppgaven består av 7 deler. I de 3 første delene beskrives generelle forhold ved feberkramper og mulige forklaringer på etiologi og patogenese. Del 4 omhandler temporallappsepilepsi og i del 5 presenteres ulike studier som tar for seg problemstillingen "Gir feberkramper temporallappsepilepsi?". Oppgaven avsluttes med en diskusjon og konklusjon av funnene.

METODE

Litteratursøk i Pubmed med søkeord "febrile seizures", "febrile convulsions", "temporal lobe epilepsy" og "MTLE" kombinert med "etiology", "pathogenesis", "risk factors", "genetics" "Ammon's horn sclerosis", "hippocampal sclerosis". I tillegg er relevante referanser i de utvalgte artiklene brukt. Originalartikler på andre språk enn norsk og engelsk ble ikke inkludert, samt artikler jeg ikke har fått tak i via Universitetet i Oslos elektroniske abonnementer og nevrologisk avdeling, Rikshospitalet.

ORDLISTE

TLE - Temporallappsepilepsi
MTLE – Mesial temporallappsepilepsi
HS – Hippocampus sklerose
IPI's – Initial precipitating incidents

1. GENERELT OM FEBERKRAMPER

Definisjon: Feberkramper er krampeanfall i barndommen som oppstår etter levealder på 1 mnd, assosiert med feber, uten infeksjon av sentralnervesystemet og uten forutgående neonatale kramper eller uprovoserte anfall, og uten at anfallene oppfyller kriteriene for andre akutte symptomatiske anfall (4).

Feberkramper klassifiseres som enten ukompliserte eller kompliserte:

1. De ukompliserte feberkrampene er hovedsakelig korte, generaliserte tonisk-kloniske anfall som varer i mindre enn 15 min og som ikke gjentas i løpet av 24 timer. Disse forekommer aldri etter 6-års alder (1,3). Enkle feberkramper utgjør omtrent 75% av alle feberinduserte kramper.
2. Kompliserte feberkramper er langvarige (varighet ofte på over 15 min), og kan oppstå flere ganger i løpet av 24 timer. Disse kan forekomme etter fylte 6 år (2,3). Komplekse anfall kan i motsetning til enkle feberkramper føre til febril status epilepticus. Kompliserte anfall anslås å utgjøre mellom 10 og 25% av alle feberkramper (3,4).

Forekomst:

De fleste feberkramper oppstår mellom 6 mnd og 36 mnd, med median alder på 18 mnd (3). Omtrent 6-15 % skjer etter 4års alder, mens anfall etter 6 års alder er svært sjeldent (4).

Den kumulative insidensen for vest Europa og USA ligger på rundt 2-5% (4). I Asia er den noe høyere, med India på mellom 5-10% og Japan på 8,8% (4). Guam i Stillehavet har den høyeste insidensen på 14% (4).

Risikofaktorer

Første eller annengrads slektninger av barn som tidligere har hatt feberkramper gir økt risiko for førstegangs feberkrampeanfall i flere studier (15,16). Det samme gjør forsinket utvikling og lav fødselsvekt (15,16). Viral infeksjon, særlig med influensa A eller HHV-6 er også assosiert med høyere risiko (7,8,9). Andre mulige risikofaktorer er røyking og alkoholinntak under svangerskap, opphold i barnehage, jernmangelanemi og neonatal asfyxi (3,16).

Risikoen for å få gjentatte feberkramper øker, i likhet med risikoen for førstegangs feberkramper, ved familiær belastning. Det samme gjelder for neonatal asfyxi og barn med lav apgar score. Det ble derimot ikke vist noe sammenheng mellom nytt anfall og type infeksjon.

Lav alder ved første anfall gir høyere risiko for flere feberkramper.

Når det gjelder feberens egenskaper vil en temperatur på under 39°C og varigheten av feberen før første anfall, øke risikoen for et nytt anfall.

Andre faktorer som ble vist å ha en sammenheng, var hyppige febrile sykdommer, gjentatte feberkramper innenfor samme sykdom og fokale anfall. (19)

Feberkramper er således den vanligste formen for kramper hos barn. De fleste opptrer mellom ½ og 3 år og risikoen øker særlig ved familiær forekomst og noen typer virusinfeksjoner. Andre faktorer påvirker risiko for gjentatte feberkramper, særlig alder og hyppige infeksjoner. Satt i et tidsperspektiv vil jo sannsynligheten øke for gjentakelse, jo tidligere debuten er, men det kan også tenkes at man kan skille engangsfeberkramper og gjentatte feberkramper på etiologien.

2. HVORFOR GIR FEBER KRAMPER?

Hva er feber?

Feber oppstår som et resultat av infeksjon eller inflammasjon. Under slike tilstander frigjøres det endogene eller eksogene pyrogener, for eksempel endotoksiner fra bakterier eller cytokiner, særlig IL1, IL6 og tumornekrosefaktor (TNF). Disse påvirker det hypothalamiske termoregulerende senter og fører til at "termostaten" blir regulert opp til en høyere temperatur enn 37°C. Kroppens temperatur oppfattes dermed som for lav og varmekonserverende tiltak igangsettes slik at temperaturen stiger (20).

Feberens egenskaper

Vi vet at feberkramper aldri oppstår uten feber eller febersykdom (4). Man har tidligere trodd at hastigheten feber stiger på har betydning, men dette har vist seg å være feil (4,6,8). Krampeterskelen er også uavhengig av varigheten på feberen (8). I noen tilfeller kan også feberkramper oppstå før feberen kan måles (1).

Man kan tenke seg at temperaturforhøyelse i seg selv kan forandre nevroners aktivitet, siden mange ione kanaler og ionestrømmer er avhengig av fysiologiske temperaturer, og økt aktivitet eller svikt av disse kan gi kramper (7). Dette vises blant annet i en studie som tar for seg muterte GABA-reseptorer. Mutasjoner i visse deler av reseptoren førte til økt nedbrytning ved økt temperatur og dermed redusert antall reseptorer i overflaten, noe som ga lavere inhibitorisk styrke i nevronene og lavere krampeterskel (5). På den andre siden har ikke antipyretika vist å redusere risikoen for utvikling av feberkramper, noe som tyder på at ikke feberen i seg selv forårsaker kramper (4).

Feber oppstår altså pga frigjøring av ulike cytokiner som følge av kroppens immunrespons. Selve mekanismen er ganske godt klarlagt, selv om man fortsatt ikke vet om feberen i seg selv er hensiktsmessig eller om den kun er et produkt av sykdomsprosessen. Mye er fortsatt usikkert når det gjelder feberens egentlige rolle i forbindelse med feberkramper. Mange av feberens egenskaper som man tidligere trodde disponerte for feberkramper, viser seg å være feil, og man fokuserer heller på hva som fører til feberen, og hvordan dette gir ubalanse i systemet.

3. HVORFOR FÅR NOEN FEBERKRAMPER OG ANDRE IKKE?

Hjerne i utvikling – plastisitet

Man ser at mottakeligheten for feberkramper synker kraftig med økende alder. Hvorfor får ikke voksne feberkramper? Det er kjent at rotter får kramper når de utsettes for hypertermi. Disse lar seg ikke reproducere hos de voksne individene (25). Det samme gjelder for traumer og hypoksisk utløste anfall (25). Man mener hjernen er spesielt sårbar i en fase der mange anatomiske og fysiologiske utviklinger skjer, hvilket innebærer økt risiko for kramper.

En teori baserer seg blant annet på det faktum at hjernen vokser fortest de første 3 årene og har nådd 90% av sin voksne størrelse ved 5 års alder. Kraniet vokser derimot mye saktere og når ikke voksen størrelse før rundt 16 år. I barneårene har derfor hjernen mindre plass enn hos en utvokst, og er mer

sårbare for for ekspempel volumøkninger ved ulike infeksjoner eller andre sykkelige tilstander (27). Synaptogenesen er dannelsen av nye synapser, og er spesielt viktig i fosterlivet og etter fødselen. I tillegg til at det er en nydanning av synapser kan også synapser fjernes eller endre egenskaper. Dette kalles synaptisk plastisitet. Man tror dette er avgjørende prosesser for å fremme adferdsbetinget læring og hukommelse.

I den umodne hjernen foregår det økt synaptogenese og det er økt plastisitet i forhold til den voksne hjernen. Dette krever en økt eksitatorisk funksjon, i form av økt ekspresjon av glutamat reseptorer (26). Det er også færre inhibitoriske GABA-reseptorer i forhold til en voksen hjerne. GABA_A, er en direktevirkende reseptor som danner en kloridkanal. Kloridkanalen åpnes når GABA bindes til den og cellen hyperpolariseres og hemmer eksitatoriske virkninger (22). I den umodne hjernen vil imidlertid aktivering av GABA_A-reseptorer føre til eksitasjon i stedet for inhibisjon (54). Dette skyldes forandringer i den transmembrane Cl⁻-gradienten. De umodne nevronene har en høyere intracellulær konsentrasjon av Cl⁻, som følge av sen utvikling av en K⁺/Cl⁻ ionekanal, som frakter Cl⁻ ut av cellen. Når GABA bindes vil derfor cellen depolarisere og virke eksitatorisk på nervecellen. Det er også andre forandringer i synapser som kan gi en økt eksitatorisk effekt som for eksempel distribusjon av reseptorer, konsentrasjon av reseptorer, oppbygning av reseptorer, ulik ekspresjon av ionekanaler og energimetabolisme (26).

Genetikk

At en av de største risikofaktorene for feberkramper er nettopp at en første eller annengradslektning har vært affisert, indikerer en sterk genetisk komponent. Dessuten viser flere epidemiologiske studier en stor forskjell i prevalens i forskjellige verdensdeler, som tyder på en genetisk årsak.

Det har blitt gjennomført en rekke genetiske studier i forbindelse med feberkramper:

Linkage studier

Linkage studier som kartlegger tvilling og familiestudier har vist viktige resultater i forbindelse med genetikken. Man har ved hjelp av linkage-analyser klart å finne flere genetiske loci som følger autosomal dominant arvegang, riktignok med ulik penetrans. Hittil har man klart å identifisere 6 forskjellige loci på kromosom 2, 5, 6, 8, 18 og 19 (22,23):

Tabell 1: Linkageanalyser (22)

| Locus | Kromosom | Land | Referanse |
|-------|----------|-----------|-------------------------------|
| FEB1 | 8q13–q21 | Australia | <u>Wallace et al. (1996)</u> |
| FEB2 | 19p13.3 | USA | <u>Johnson et al. (1998)</u> |
| FEB3 | 2q23–q24 | USA | <u>Peiffer et al. (1999)</u> |
| FEB4 | 5q14–q15 | Japan | <u>Nakayama et al. (2000)</u> |

| | | | |
|------|----------|-----------|--|
| FEB5 | 6q22–q24 | Frankrike | Nabbout et al. (2002) |
| FEB6 | 18p11.2 | Japan | Nakayama et al. (2004) |

Det er allikevel et problem med den kliniske heterogeniteten til FS. Denne gjør det vanskelig med en presis fenotyping av de affiserte individene og dette skaper vanskeligheter med å skille mellom ulike homogene subgrupper av FS i genetiske studier (22,23). Linkage analyser forutsetter nettopp en nøyaktig genetisk modell, med genfrekvenser og kjent penetrans av hver fenotype (22,23).

Assosiasjonsstudier

Dette er studier der man sammenlikner frekvensen av forskjellige alleler hos affiserte deltakere mot allelfrekvensen hos uaffiserte deltakere. Hvis allelet skal kunne assosieres med en tilstand, må frekvensen vær høyere hos de affiserte enn hos de uaffiserte. Samtidig må alle individene, både kasus og kontroller være så like som mulig (alder, kjønn, etnisitet).

Det er funnet flere gener som kan assosieres med feberkramper:

Tabell 2: Gener funnet vha assosiasjonsstudier (23)

| Gene | No. of cases | Population | References |
|----------------|--------------|------------|--|
| <i>IL1B</i> | 35 | Finland | Virta et al. (2002) |
| <i>IL1RN</i> | 51 | Kina | Tsai et al. (2002) |
| <i>GABRG2</i> | 104 | Kina | Chou et al., 2003a og Chou et al., 2003b |
| <i>CHRNA4</i> | 102 | Kina | Chou et al., 2003a og Chou et al., 2003b |
| <i>CSNK1G2</i> | 60 | Kina | Ma et al. (2004) |
| <i>IMPA2</i> | 112 | Japan | Nakayama et al. (2004) |

IL1B-genet koder for cytokinet ILB som frigjøres ved akutfasereaksjoner og feber. Den finske studien viste at personer med feberkramper oftere hadde allelet enn de friske personene. Resultatet kunne imidlertid ikke repliseres og studien hadde i tillegg få deltakere.

IL1RN er genet som koder for en interleukin-1-reseptorantagonist og forekommer naturlig hos mennesker. Det bindes til IL1-reseptoren og kan på denne måten dempe cytokinets effekt. Tsai et al. fant i 2002 en polymorfisme på dette genet, noe som muligens kan føre til lavere krampeterskel.

GABRG2 har også blitt identifisert i forbindelse med GEFS+ som omtales under neste avsnitt.

CHRNA4 (neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene) koder for et protein som er av de vanligste en subenhetene på nikotinerge acetylcholin reseptorer. CHRNA4 settes sammen med en annen subenhet og danner en ionekanal med eksitatorisk funksjon. Man tror mutasjoner i dette genet gir lavere krampetersket pga økt aktivitet i ionekanalene (55).

Det er altså ikke funnet noen egne gener for feberkramper i familier der feberkrampe-fenotypen er

tydelig uten andre tilfeller av epilepsier og afebrile anfall. Dette er i motsetning til familiene der FS er assosiert med mange epileptiske individer. Her har det nemlig vært flere genfunn og molekulære defekter som kan forklare FS og koble det opp med senere epilepsier.

Generalised epilepsy with febrile seizures + (GEFS+)

GEFS+ er en sjelden familiær forekomst, men allikevel grundig studert i forbindelse med sammenhengen mellom feberkramper og epilepsi. Tilstanden ble først beskrevet av Scheffer og Berkovic i 1997. Det er en autosomal dominant sykdom karakterisert av feberkrampeanfall etter fylte 6 år med eller uten medfølgende generalisert epilepsi av forskjellige typer (22).

Det er funnet fire forskjellige gener som man tror har sammenheng med GEFS+. Tre av disse koder for neuronale spenningsstyrte natriumkanaler og en koder for en GABA reseptor.

Det første genet som ble funnet, SCN1B, koder for en spenningsstyrt Na⁺-kanal med en mutasjon i $\beta 1$ -subenheten og ligger på kromosom 19. Et annet gen på kromosom 2, SCN1A, fører til en aminosyresubstitusjon på $\alpha 1$ -subenheten. Denne delen er ansvarlig for poredannelsen i Na⁺-kanalen. SCN2A som også ligger på samme locus på kromosom 2 og koder for $\alpha 2$ -subenheten (22).

Ved mange SCN1A mutasjoner i HEK celler og xenopus oocytter viser det seg typiske forandringer i natriumstrømmer. Amniosyresubstitusjonene fører til tregere inaktivering og dessuten kortere hvilefase etter inaktivering, noe som kan tenke seg å senke terskelen for krampeanfall (22).

GABA-mutasjonen, GABRG2, ble funnet på kromosom 5q39 i en studie av en stor fransk familie. Dette var på et område på kromosomet der det lå flere gener som koder for de 4 subenhetene på GABA-reseptoren. Mutasjonene kan tenkes å senke frekvensen av åpning eller å forkorte av åpningstiden. Dette kan igjen føre til nedsatt inhibitorisk aktivitet og dermed lavere krampeterskel her også (22).

Genetikk og feberkramper har blitt et stort tema og det er ikke lenger så mye tvil om at genetiske faktorer spiller en stor rolle i etiologien til feberkramper. Hvilke gener som er involvert i de fleste tilfellene av feberkramper, er derimot fortsatt uavklart. Hittil har det blitt pekt på ulike loci man har funnet ved hjelp av linkage analyser, og assosiasjonsstudier har foreslått mutasjoner som koder for cytokinet ILB, GABA reseptoren og acetylcholinreseptoren. I tillegg har GABA reseptoren og Na⁺ ionekanaler vært studert i forbindelse med GEFS+.

Cytokiner

Proinflammatoriske cytokiner kan også ha en sammenheng med feberkramper.

Assosiasjonsstudien fra Finland viste at genet IL1B som koder for cytokinet IL-1 β oftere var representert hos personer med feberkramper. Andre studier har vist en økt konsentrasjon i CSF og plasma ved febersykdommer med feberkramper enn uten (7,8,11,14). En teori er at for høy temperatur i hjernen fører til økt syntese og frigjøring av IL-1 β (11,14). Cytokinet bindes til spesifikke reseptorer på nevroner i bl.a. hippocampus som øker nevroners eksitabilitet som igjen fører til kramper. Ved mangel på IL-1 β -reseptoren trengs en mye høyere temperatur for å utløse anfall (14). Det er allikevel noe usikkerhet rundt IL-1 β . En annen studie med 71 barn viste nemlig ingen økt plasmakonsentrasjon av IL-1 β ved feberkramper (10).

Andre cytokiner har også vært studert. En dyrestudie viste at IL-6 gir høyere krampeterskel og varigheten av hypertermi-induserte kramper blir kortere (13). IL-6 har derfor en mulig antikonvulsiv rolle i patogenesen (13).

Virus

Det kan tenkes at virale infeksjoner gir feberkramper enten pga feberen i seg selv, økt produksjon av cytokiner eller at den gir en temperatur som overgår krampeterskelen (8). Det er viktig å utelukke nevrotrope virus som primært affiserer hjernen (8,9).

Det er mange typer virus som har vært studert. Humant Herpes Virus-6 (HHV-6) og influenza A har blitt assosiert med feberkramper hos noen individer (7,8).

En studie fra Hong Kong fant at influensavirus var den vanligste viruset hos barn med feberkramper og studien viser også at den relative risikoen for å få feberkramper er høyere ved influensavirus, adenovirus og paravirus enn for rotavirus og RS virus (9). Det var ikke høyere risiko ved influensavirus enn ved adenovirus og paravirus, slik som tidligere studier har vist (9). Typen virus var derimot ikke avgjørende for de komplekse feberkrammene eller risiko for gjentatte feberkramper (9). Det understrekes også at i Europa og USA er det HHV infeksjon som er den vanligste infeksjonen som assosieres med feberkramper, og står for en tredjedel av alle tilfellene. Denne forskjellen mellom de asiatiske landene og USA/ Europa kan komme av at influensa har en høyere insidens i Asia, og ikke nødvendigvis har neurotrope egenskaper som gir feberkramper.

Hyperventilasjon

Hyperventilering har også blitt foreslått å kunne utløse feberkramper (12). I 2006 viste en studie at en økning av kroppstemperaturen hos rotter førte til økt respirasjonsrate og hyperventilasjon (12). Hyperventilasjonen gir alkalose, en tilstand som har vist seg å øke nervers eksitabilitet og epileptogen aktivitet i hjernen (12).

Væskebalanse

Når temperaturen begynner å stige i forbindelse med feber øker kroppen varmeproduksjonen ved å øke metabolsk aktivitet. Samtidig settes varmekonserverende prosesser i gang, blant annet vasokonstriksjon og redusert fuktighet i huden. Urinproduksjonen reduserer og man får en lavere tørsteterskel. Når kroppen har nådd en viss temperatur snur situasjonen over til nedsatt varmeproduksjon og økt varmetap. Dette gir vasodilatasjon, fuktig hud og økt svette. Samtidig er det økt urinproduksjon og økt tørsteterskel.

Nedsatt matlyst følger den økte tørsteterskelen og kommer av en hemning av GI-funksjoner som GI-motilitet og sekresjon av ulike enzymer forårsaket av ulike pyrogene cytokiner. Dette fører til at kroppen går inn i en hypermetabolsk fase. Fordelen med dette, fra naturens side, er at man skal miste motivasjonen til å lete etter mat og dermed spare energi.

Til tross for disse fysiologiske justeringene får ofte foreldre beskjed om å gi barnet rikelig med væske selvom tørsteterskelen er økt og barnet ikke vil drikke. Spørsmålet er om dette alltid er fordelaktig. Flere dyreforsøk viser at et høyt hypotont væskeinntak under feber senker feberen, men samtidig gir lavere krampeterskelen for hypertermiutløste kramper (56). Nedsatt ekstracellulær natrium gir økt influx av vann, som resulterer i intracellulær hypotoni og ødem som videre kan gi symptomer som kramper. Resultatene lar seg ikke reproducere ved infusjon av iv. natriumholdig oppløsning og væskerestriksjon samt infusjon av hypertone væsker ser ut til å øke krampeterskelen igjen.

Antidiuretisk hormon spiller også en rolle i væskebalansen. Utskillelse av dette hormonet er regulert av osmolalitet i plasma, men er også økt ved hypovolemi og ved feber. En studie av Kasting et al (1981) viste at rotter som ikke manglet ADH lettere fikk kramper ved hypertermi enn

rotter som manglet hormonet (27). Av de som fikk kramper ble det også målt en høyere konstantrasjon av ADH enn de som ikke fikk kramper. Andre studier har vist liknende resultater (56). Sannsynligvis øker ADH ødemutvikling i hjernen ved å øke permeabiliteten for vann.

Jernmangel

Jernmangel er den vanligste årsaken til anemi hos barn, og er vanligst i alderen ½- 2 år. Transporten av jern i hjernen er lite kjent, men rottestudier viser at distribusjonen varierer med alderen, særlig hos en hjerne i utvikling (24). Sannsynligvis er dette pga at forskjellige områder av hjernen er i ulike utviklingsstadier og derfor krever ulike mengder med jern.

Jern er viktig for syntese av nukleinsyrer, mitokondriell funksjon, fjerning av avfallsstoffer og katekolamin-metabolismen. I CNS er den en viktig faktor for dannelsen av myelin samt produksjon og funksjon av ulike nevrotransmittere. Blant annet har den en sentral rolle i GABA metabolismen (24).

På grunn av mangfoldige oppgaver i CNS har jern også blitt studert i forbindelse med feberkramper. Resultatene har vært variable, og man har ikke klart og finne noen sikker sammenheng. I en studie fra 2002 ble det funnet en økt plasmaferritin i forhold til kontrollgruppen, men Hb. var ikke nedsatt (25). En annen studie fant at jernmangel faktisk kunne øke krampeterskelen (25). Her trengs det flere og større studier for å kartlegge jernets rolle i patogenesen.

Mye er fortsatt usikkert når det gjelder etiologi og patogenese om feberkramper, men det er de nevnte hovedteoriene som er gjeldende i litteraturen. Så hvorfor får noen feberkramper og andre ikke? Vi vet at utviklingsstadiet er viktig og den umodne hjernen er ekstra sårbar. Det er ingen tvil om at genetikken er viktig. Problemet ligger i å finne mutasjoner som kan gi en sikker kausal årsak. Ulike cytokiner kan som vist spille en rolle. Flere studier har tatt for seg IL1B, og teoriene omfatter mutasjoner i selve cytokinet, mutasjoner i reseptoren og økt frigjøring. Videre har ulike virus, særlig HHV-6 og influensavirus, hyperventilasjon, væskebalanse og jernmangel vært studert. Et sammenspill mellom genetiske faktorer og miljøfaktorer bør kunne anses som en viktig komponent. Feberkvalitet, terskel for hyperventilasjon, mengde og type interleukiner som frigjøres ved infeksjoner vil jo variere noe fra individ til individ delvis pga mutasjoner og naturlig variasjon og man kan jo tenke seg at den rette kombinasjonen av disse vil gjøre personen mer sårbar for ytre faktorer som for eksempel virus eller jernmangel.

4. TEMPORALLAPPSEPILEPSI

Temporallappsepilepsi

John Hughlings Jackson var den første personen som på 1880-tallet beskrev anfall som hadde sitt utspring fra temporallappen. Han beskrev de klassiske temporallappsanfall som "dreamy state" og "uncinate fits", etter å ha funnet en cystisk lesjon rundt gyrus uncinatus under en obduksjon (28). I dag er temporallappsepilepsi med hippocampussklerose en av de vanligste og mest studerte formene for epilepsi. Til tross for det, mangler fortsatt grunnleggende forståelse for mekanismene som ligger bak denne tilstanden.

Anatomi

Temporallappen består av forskjellige funksjonelle områder. Den laterale og mediale barken har hørsel, tale og fortolkningsfunksjoner, mens de mesiale limbiske delene av temporallappen gir forskjellige autonome og adferdsmessige funksjoner.

På den laterale siden altså annet hørselsbarken i gyrus temporalis superior.

Fortil medialt finnes luktebarken som ligger i et område som kalles unculus. Dypere i den mediale siden, i den mesiale temporale regionen finnes også noen av de limbiske strukturer blant annet amygdala og hippocampus. Amygdala ligger på den mediale siden av unculus, ca 3-4 cm fra den fremste spissen av temporallappen (29). Dette området er ansvarlig for emosjoner og emosjonelt betinget adferd. Hippocampus er i sulcus hippocampi rett under unculus, mellom 3,5 til 7 cm fra den fremste spissen og kan også sees som en utbuling på innsiden av sideventrikkelen temporallhorn (29). Hippocampus kan deles inn i 3 pyramidale celler som kalles CA1, CA2 og CA3. I området rundt denne, nærmere bestemt gyrus hippocampi, finnes resten av hippocampusformasjonen som blant annet består av nucleus dentatus og subiculum (30). Hippocampus og hippocampusformasjonen har betydning for læring og hukommelse.

Klinikk

Man kan skille mesial temporallapsepilepsi (MTLE) og lateral temporallapsepilepsi. Den laterale typen omfatter anfall med blant annet hørselshallusinasjoner og ”dreamy states”. Dreamy states er et fenomen som beskrives som drømmeaktige opplevelser depersonalisering og uvirkelighetsfølelser. Laterale anfall kan også gi språkforstyrrelser hvis den oppstår i den språkdominante hemisfære (32).

Et typisk MTLE anfall består av aura, arrest (negative motoriske symptomer), endring i bevissthetsnivå/amnesi og automatismer (32). Auraopplevelsen er noen ganger det eneste symptomet. Den vanligste formen er en oppadstigende følelse i magen – en epigastrisk aura eller en mer uspesifikk kribling i hele kroppen. Emosjonelle auraer som gir fryktfølelser, ensomhet eller sorg eller heller ikke uvanlig. En annen type er déjà vu, følelsen av at man allerede har opplevd en ny situasjon, og jamais vécu, følelsen av man aldri har opplevd en velkjent situasjon. De autonome auraene gir objektive tegn som utvidede pupiller, palpitasjoner, arytmier, flushing og gåsehud.

Bevissthetsendringer er ikke alltid tilstede og graden avhenger av hvilken del og hvor stor del av hjernen som er påvirket. Det kan oppstå som spredning fra et simpelt partielt anfall eller være tilstede fra start. Ved svære forstyrrelser er ofte begge hemisfærer involvert. Har anfallet vært kompleks vil det alltid være amnesi for hva som har skjedd.

Automatismene er ubevisste formålsløse handlinger som repeterende hånd/ fingerbevegelser, smatting og svelging eller med komplekse bevegelser som løping eller hopping. De komplekse automatismene tyder på spredning til frontallappen. Ved MTLE med HS dominerer de orale automatismene.

Sekundære generaliserte anfall forekommer ofte hos ubehandlede pasienter, men antiepileptiske medikamenter forebygger disse anfallene bedre enn de partielle.

Det kan også være postiktale symptomer, oftest i form av forvirring og humørforandringer, men også positive motorsymptomer og afasi.

Anfallene ved MTLE starter i barneårene og er ofte enkle og partielle i starten. men kan opptre i alle aldersgrupper. Ofte finnes det en utløsende årsak. Ofte er pasientene så symptomfri i en mer eller mindre lang periode (silent period), for å så – ikke sjeldent mange år senere – utvikle en alvorlig epilepsi. MTLE den formen for epilepsi som er mest behandlingsresistent, og ofte må pasientene opereres med temporallappsreseksjon for å oppleve en betydelig reduksjon av anfallene. Noen pasienter har derimot et benignt forløp (32).

Patologi

Histologisk er det hippocampussklerose (HS) som kjennetegner mange tilfeller av MTLE, tilstanden betegnes da som MTLE-HS. Det klassiske mønsteret ved MTLE-HS er tap av nerveceller fra Ammon's horn i hippocampus (CA1) og CA3 regionen. Samtidig er det typisk at CA2 er mindre affisert. Dette er det såkalte "minimal criteria" som ble fastsatt av ILAE i 2002 (32). Videre er det definert følgende trekk: (1) Forskjellig grad av gliose i andre deler av hippocampusområdet. (2) Funksjonelle og strukturelle gliale forandringer (3) Synaptisk reorganisasjon av mossy fibers og det supragranulære laget av gyrus dentatus samt andre områder. (4) Spredning av granulære celler. (5) Atrofi eller sklerose utenfor hippocampusområdet, men i den mesiale delen av temporallappen, blant annet i amygdala og hvit substans.

Det er fortsatt mye som er ubesvart om hippocampussklerose. For det første vet man ikke nøyaktig hvilke cellegrupper i hippocampus som skaper ubalanse og genererer anfall. For det andre er det usikkert om det er et fokalt eller et bilateralt fenomen. Man tror at skade kan finnes i begge temporallapper, men at utbredelsen er asymmetrisk og den ene siden er hardere rammet enn den andre (32). Det gjøres sjelden biopsier av slike pasienter, og gode bildeteknikker blir derfor viktig fremover. Man er også usikre på om det oppstår diffuse forandringer i resten av hjernen. Et annet spørsmål er om sykdommen er progressiv eller ikke. De stille periodene med påfølgende forverring kan peke mot en progressiv patologi og det samme gjør EEG-funn som over tid gir en økt forekomst av kontralaterale spikes (32).

5. GIR FEBERKRAMPER EN ØKT RISIKO FOR TEMPORALLAPPSEPILEPSI?

Det er mange teorier på hva som kan forårsake MTLE-HS. Blant annet har CNS infeksjoner, traumer, hypoksi vært foreslått, men det er feberkrampene som har fått mest oppmerksomhet. Hovedteorien har vært at komplekse feberkramper utløser en form for skade i hippocampus som etterhvert fører til hippocampussklerose og epilepsi. Sammenhengen mellom feberkramper og MTLE er fortsatt ikke avklart, selvom både populasjonsstudier, MR studier og dyreforsøk tyder på at de har noe med hverandre å gjøre. Her presenteres noen av studiene som har blitt gjort for å komme nærmere svaret på dette.

Retrospektive menneskestudier:

De retrospektive studiene ser bakover i tid og undersøker eksponering for ulike risiko/beskyttelsesfaktorer i forhold til en definert sykdom eller tilstand som er tilstede ved starten av studien. I forbindelse med MTLE pasienter ser man etter forskjellige "initial precipitating incidents" (IPI,s) i barndommen, særlig da feberkramper, men også infeksjoner, traumer og hypoksi.

I en av disse studiene hadde 21 av 39 (54%) pasienter med MTLE hatt tidligere feberkramper og 11 av disse hadde komplekse anfall. 12 stykker hadde hatt febril status epilepticus (33). Andre retrospektive studier viser også signifikante forhold mellom komplekse feberkramper og MTLE-HS, og de fleste finner at rundt 35-50% av MTLE pasienter har hatt feberkramper som barn (34, 35).

Prospektive menneskestudier:

Prospektive studier ser framover i tid. Man følger en gruppe individer over en bestemt periode og ser etter for eksempel utvikling av sykdom og setter dette i sammenheng med risiko/beskyttelsesfaktorer som individene har vært utsatt for.

I 1994 viste en studie av Camfield at komplekse feberkramper ikke kan assosieres med komplekse partielle anfall etter å ha gått gjennom EEG til 504 barn med epilepsi. I alt 14% hadde tidligere hatt feberkramper, men antallet varierte ikke med årsaken til epilepsien (36). I 1999 ble det gjort et forsøk på å finne kjennetegn hos barn med forskjellige typer epilepsi som skilte mellom de som hadde hatt tidligere feberkramper og de som ikke hadde det. De fant at barna som hadde hatt feberkramper hadde en større forekomst av feberkramper i resten av familien, og en mindre forekomst av abscessanfall, men ingen sammenheng mellom komplekse feberkramper og temporallappsepilepsi (37). En annen bildestudie tok for seg 329 feberkrampepasienter hvorav 8 stykker senere fikk spontane anfall. Man tok oppfølgingsMR med volummålinger av hippocampus på disse pasientene ca 12 år etter. Ingen av bildene viste tegn til MTLE (38). Her ble det imidlertid kun brukt volummålinger og det ble ikke vektlagt forandringer i signalstyrker, slik som de nyere studiene har gjort.

Berg et al. fant i 1996 etter en prospektiv kohortstudie av 428 barn som ble innlagt for sitt første feberkrampeanfall. 26% av disse fikk etter en stund spontane anfall (40). Gjentatte feberkrampeanfall var en risikofaktor, men samtidig var risikofaktorene for å få gjentatte anfall, slik som familiær opphopning, lav alder ved første gang og lav temperatur ved første anfall (siste har man gått bort i fra senere) ikke risikofaktorer for senere spontane anfall. Ved nærmere undersøkelse av dette paradokset konkluderte studien med at hos barn med gjentatte feberkramper, som allerede hadde en økt risiko for dette, ikke hadde økt risiko for spontane anfall, mens de som ikke hadde en økt risiko gjentatte feberkramper fikk en økt risiko for spontane anfall.

En stor dansk kohort studie fra 2007 er en av de prospektive studiene som fant en økt risiko for epilepsi etter gjennomgåtte feberkramper. Studien fulgte 1,54 millioner innbyggere. Av disse hadde 49.857 personer feberkramper og 16.481 epilepsi. 2149 av de som hadde hatt feberkramper fikk senere epilepsi. Dette ga en relativ risiko på 5,43 og med 23 års oppfølging ble den kumulative insidensen på 6.9. Det ble også vist høyere forekomst av epilepsi hos de med familiær opphopning av epilepsi og feberkramper, cerebral parese, Apgar score på mindre enn 7 etter 5 min, fødselsvekt på under 2500 g og hos de som ble født før uke 37 (39).

Bildestudiene ser særlig etter volumtap og signalforandringer på T2-vektede MR-bilder. De fleste av disse er også prospektive, og følger barna en tid etter de har hatt feberkramper. I 2007 fikk 11 barn, med en gjennomsnittsalder på 25 mnd, MR 72 timer etter et komplekst feberkrampeanfall og mellom 3 til 23 mnd senere (41). 7 av barna hadde økt signalintensitet i hippocampus ved den første MR scanningen. 5 av disse hadde ved kontroll MR tegn til volumtap i hippocampus og fortsatt økt signalintensitet, noe som regnes som den radiologiske definisjonen på HS. Man regner at signalforandringene er tegn på akutt skade av neuroner med ødemutvikling som følge. Senere volumtap på MR kan komme av tap av neuroner og evt. hippocampussklerose. Studien viser altså en sterk korrelasjon mellom umiddelbare signalforandringer på MR med påfølgende volumtap i hippocampus. Studien fant også asymmetrisk, men bilateralt volumtap hos 2 pasienter, noe som tyder på at begge hippocampi kan bli skadet.

En studie av omtrent samme type og størrelse viste også akutte forandringer, men derimot var disse ikke tilstede på oppfølgingsbildene noen måneder etter, og størrelse og signalstyrke var lik som kontrollgruppens. Det var ikke utviklet tegn hippocampussklerose hos disse barna og resultatet tyder på at et anfall gir akutte forandringer som forsvinner etter noen måneder (42).

Et annet moment som taler imot teorien om at feberkramper fører til MTLE er en del studier som

sett nærmere på behandling av feberkramper. Her viser det seg at å forebygge/hindre feberkramper ikke forandrer risikoen for å utvikle epilepsi (46).

De prospektive studiene er kjent for å konkludere med at feberkramper ikke har noen med MTLE å gjøre, og det er riktig at mange av de eldre prospektive studiene har ikke klart å finne noen påvisbar sammenheng (36-38,46). I de siste årene har det derimot kommet noen studier som ikke er fullt så bastante i sine uttalelser, og noen har til og med gitt positive resultater (39,40,41)

Dyrestudier:

I en studie fra Dubè et al (2006) blir unge rotter utsatt for eksperimentelt forlengede feberkramper (43). De er 10 dager gamle, tilsvarende hippocampus sitt utviklingsnivå hos et spedbarn. Fra ca 3. måneders alder blir rottene monitorert med video-EEG for å registrere mulige spontane anfall. Studien hadde 3 hovedfunn: (1) Det ble registrert spontane epileptiske anfall fra hippocampus i 6 av 17 rotter. (2) Det var epileptiforme interiktale utladninger hos 15 av 17 rottene, noe som kan tyde på permanent forandring av hippocampus' ledningsveier. (3) Anfallene ga lengre og bredere elektrografiske forstyrrelser i kortikal ossilatorisk aktivitet som betyr at selve anfallet forstyrrer ledningsveiene i cortex over lenger tid enn selve anfallets varighet. Det ble derimot ikke funnet tap av nerveceller, noe som kan tyde på at andre mekanismer kan føre til epilepsi, feks funksjonsendringer i nervecellene, særlig i form av høyere eksitabilitet. Uten tap av nerveceller kan man allikevel ikke stille diagnosen HS etter den definisjonen man har idag.

En studie fra 2008 fra Sør Korea tok også for seg effekten av hypertermiinduserte anfall på lang sikt (44). Rottene var 11 dager gamle da det ble indusert hypertermikramper. Etter 1-12 uker ble det registrert EEG og deretter paired-pulse respons på rottene som var eldre enn 6 uker. Til slutt ble rottene brukt til immunhistokjemi eller Timm's staining. Studien hadde flere resultater som er interessante. For det første ble det hos 42 av 69 rotter vist spontane anfall i form av typiske adferdsforandringer og unormal EEG. Det ble også påvist mossy fiber sprouting i gyrus dentatus hos de samme dyrene. Prøvene som ble gjort med immunhistokjemi viste forskjellige epileptogene forandringer i gyrus dentatus. Blant annet var det tegn til neurogenese av granulære celler i den subgranulære sonen og økte konsentrasjoner av stoffer som er ansvarlig for eksitatorisk synaptogenese i de nydannede granule cellene. Det ble også vist dårligere GABA reseptor mediert inhibisjon. Disse funnene går i retning mot en hypereksitabilitet som fører til større mottakelighet for anfall.

Genetiske studier

Det er også gjort noen studier om det kan være en genetisk sammenheng, dette er stort sett assosiasjonsstudier. Det blant annet har blitt funnet polymorfismer i IL1B genet, som kan assosieres med MTLE og HS, og man fant at dette var vanligere hos de med feberkramper. Genet koder for et cytokin som blant annet modulerer nevrotoksiske nevrotransmittere (47). Et annet gen som ble funnet var prodynorfin genet, PDYN, som koder for peptidet dynorfin som har antikonvulserende effekt. MTLE pasienter med lav ekspresjon av dette allelet kan ha hatt økt risiko for feberkramper i barndommen (48). Det ble også funnet en sammenheng mellom MTLE og polymorfismer i GABAb reseptor 1 genet, som koder for en av de inhiberende reseptorene i nervesystemet (49) og i et prion protein gen (50).

6. DISKUSJON

Det er altså tydelig at de fleste store retrospektive studiene fastslår at flesteparten av de med MTLE har hatt en eller flere IPIs. Men dette sier dessverre ikke noe om den kausale årsaken. Studiene har

dessuten svakheter som kan gi opphav til feil, særlig konfundering og bias. I en studie fra Finland viste det seg at kun 65% av barn med feberkramper ble registrert retrospektivt i forhold til prospektivt (45). Slike funn svekker jo resultatene noe, men det virker som det fortsatt er enighet om at feberkramper og MTLE henger sammen.

Noen av de prospektive studier viser derimot ingen sammenheng. Disse typene har fått kritikk for å ha for få deltakere, og dessuten en for kort studieperiode til å kunne plukke opp en evt liten gruppe som utvikler MTLE-HS.

Bildestudiene og dyrestudiene viser forandringer som kan peke mot at feberkramper fører til skade som etter hvert kan utvikle seg til MTLE. Når det gjelder dyrestudiene kan man ikke være sikre på om effekten av eksperimentelle hypertermiinduserte kramper hos rotter lar seg direkte sammenlikne med feberkramper hos små barn, men man har ihvertfall en god modell for videre arbeid med menneskestudier. Samtidig gir dyrestudiene muligheten til å kontrollere og selektare ut confounding faktorer som ikke alltid er like lette gjenkjennelige hos mennesker.

MR studiene er enige om at de første funnene på MR kommer av akutt ødemdannelse, og at dette fører til skade på neuroner og mikrostrukturelle forandringer på sikt er ikke usannsynlig. Dette passer også med resultatene fra dyrestudiene. Studien fra 2007 (41) viser også senere forandringer i form av økt signalintensitet og volumtap, som man tenker seg kan være hippocampussklerose. Men også her kan det være feilkilder. Ødemet som gir tegn til volumøkning på MR, kan også gi feilberegning av påfølgende volumtap på oppfølgingsbildene, som igjen vil svekke hypotesen om korrelasjon mellom umiddelbare signalforandringer og senere volumtap. Man kan heller ikke være sikker på om de akutte høysignalforandringene ikke bare er tegn på ødem. Da de første MR bildene først blir tatt etter et feberkrampeanfall, kan man ikke vite om forandringene i stedet representerer uoppdaget underliggende skade i hippocampus.

Studien understreker også at det var brukt 2D imaging og ikke 3D, noe som også kunne føre til feilberegninger i hippocampusstørrelse (41). Den andre studien som kun påviste de akutte forandringene, kunne heller ikke garantere at senere skade ikke oppstår (42). Det kan ta lang tid før MTLE utvikles, så det var mulig at bildene var tatt for tidlig. Antallet deltakere var heller ikke så mange.

Når det gjelder de genetiske assosiasjonsstudiene har man alltid usikkerheten med konfundering. Særlig er det viktig at kontrollene er så like som mulig pasientene når det kommer til etnisitet og geografisk opprinnelse. Dette har ikke alle studiene tatt i betraktning. Samtidig har det vært få deltakere og ikke alltid reproducerbare resultater (51, 52).

Man kan tenke seg flere mulige måter feberkramper og MTLE henger sammen på:

1. Feberkramper skader hippocampus og MTLE følger direkte av disse skadene.
2. Barnet får feberkramper fordi hippocampus allerede er skadet, pga prenatale / perinatale hendelser eller genetisk disposisjon.
3. Kramper under feber er første manifestasjon på MTLE, og ikke egentlige feberkramper.
4. En siste mulighet kan være at det finnes forskjellige undergrupper av feberkramper og MTLE som hver for seg har ulike årsaker og konsekvenser, men som ikke lar seg skille klinisk.

Dyrestudiene som er gjort taler særlig for det første punktet, og taler mot punkt 2, 3 og 4. Her har man jo kontroll over confounding factors ved starten av forsøkene, og man vet at det ikke er noen underliggende patologi før de utsettes for de hypertermiutløste krampeanfallene. MR studiene kan

derimot ikke utelukke at det finner underliggende skade hos noen barn med feberkramper. Av naturlige årsaker tas det jo ikke MR av et tilsynelatende friskt barn før feberkramper har inntrådt. Når man finner forandringer under MR studier, kan man derfor ikke være sikre på om disse har oppstått som en følge av feberkramper eller ikke.

Studien som viser at forebygging av feberkramper ikke forandrer risikoen for å utvikle epilepsi støtter også teorien om en skadet hippocampus som allerede har utviklet MTLE-HS eller som kommer til å utvikle det senere.

De genetiske studiene har noe sprikende resultater. Så langt vet man kun at visse mutasjoner kan assosieres med feberkramper og MTLE. Noen av studiene har funnet mutasjoner i gener som koder for antikonvulsive egenskaper-, og som gir økt risiko for feberkramper uten underliggende skade. Andre studier har funnet mutasjoner i cytokingener og prionproteingener som kan virke nevrotoksisk på hjernen og føre til skade uavhengig av feberkramper.

Den siste hypotesen er at det finnes ulike typer feberkramper med ulike årsaker. Studien fra Berg (2006) er interessant fordi den viser at gjentatte feberkramper er en risikofaktor for spontane anfall, men dette gjelder kun for de som fra før ikke har hatt risikofaktorer for gjentatte feberkramper. Har Berg oppdaget to forskjellige typer feberkramper? Man kan her tenke seg en benign arvelig type, der gjentatte anfall er vanlig uten at det fører til spontane anfall, og en annen type med en patologi som gir gjentatte anfall som tilslutt progredierer til spontane anfall. Det er også et poeng at de genetiske studiene har funnet mange forskjellige mutasjoner som kan tenkes å gi forskjellige sykdomsbilder.

Etter min mening bør dyrestudiene, selvom de ikke er direkte overførbare til mennesker, sees i sammenheng med resultatene fra de retrospektive studiene og MR studiene. Gjør man dette står hypotesen om at feberkramper gir temporallappsepilepsi sterkt. Det er allikevel ikke umulig at dette kun er én av mange forklaringer. Med så mange studier som peker i forskjellige retninger, er kanskje det mest naturlige svaret at MTLE-HS kan ha mange årsaker, blant annet feberkramper. Jeg tror også mye kan bli klarere når man vet mer om feberkrampenes etiopatogenese, et område som fortsatt ikke er godt nok kartlagt.

7. KONKLUSJON

Det er fortsatt mye som mangler for å komme til den endelige løsningen på spørsmålet om feberkramper og temporallappsepilepsi henger sammen. Genetiske faktorer er antakeligvis viktige, men man har ikke enda klart å sette fingeren på noe spesifikt. Til tross for svært mange studier har man ikke funnet noen kausal sammenheng, og det blir også en utfordring å forholde seg til så mange spørsmål og forskjellige resultater. For å komme nærmere et svar blir det nødvendig med flere MR studier og prospektive studier, og man trenger store pasientgrupper og lang oppfølgingstid.

REFERANSER:

1. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. *BMJ* 2007;334: 307-11.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999;103:1307-9.
3. Jones T, Jacobsen SJ. Childhood febrile seizures: overview and implications. *Int J Med Sci.* 2007;4:110-4.
4. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch.Dis.Child* 2004;89:751–6.
5. Kang J-Q, Shen W, Macdonald RL. Why Does Fever Trigger Febrile Seizures? GABA_A Receptor $\gamma 2$ Subunit Mutations Associated with Idiopathic Generalized Epilepsies Have Temperature-Dependent Trafficking Deficiencies. *Journal of Neuroscience* 2006;26:2590-7
6. Leung AK, Robson WL. Febrile seizures. *Journal of Pediatric Health Care* 2007;21:250-5.
7. Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends in Neurosciences.* 2007; 30:490-6
8. Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatric Neurology* 2006;35:165-72.
9. Chung B, Wong V. Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child.* 2007; 92:589-93
10. Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, Harb MY. Plasma interleukin-1beta levels in children with febrile seizures. *Journal of Child Neurology* 2007; 22:689-92.
11. Heida JG, Pittman QJ. Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia* 2005; 46:1906-13.
12. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C, Vanhatalo S, Salmen B, Mackie K, Sipilä ST, Voipio J, Kaila K. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nature Medicine* 2006; 12:817-23.
13. Fukuda M, Morimoto T, Suzuki Y, Shinonaga C, Ishida Y. Interleukin-6 attenuates hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Brain and Development* 2007; 29:644-648.
14. Dubé C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, Baram TZ. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of Neurology* 2005;57:152-5
15. Vestergaard M, Basso O, Brink Henriksen T, Østergaard JR, Olsen J. Risk Factors for Febrile Convulsions. *Epidemiology* 2002; 13:282-287

- 16: Huang CC, Wang ST, Chang YC, Huang MC, Chi YC, Tsai JJ. Risk factors for a first febrile convulsion in children: A population study in southern Taiwan. *Epilepsia* 1999; 40:719-725
- 17: Pavlidou E, Tzitziridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Development* 2008; 30:7-13.
- 20: Brodal P. *Sentralnervesystemet*. Oslo: Universitetsforlaget, 2003. s. 528-529
- 22: Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, Baulac M. Fever, genes and epilepsy. *Lancet neurology* 2004;3:421-430
- 23: Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res.* 2006;70:190-8.
- 24: Yager JW, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatric Neurology* 2002; 27: 85-92
- 25: Daoud AS, Bateiha A, Abu-Ekteish F, Gharaibeh N, Ajlouni S, Hijazi S. Iron Status: A Possible Risk Factor for the First Febrile Seizure *Epilepsia* 2002; 43(7):740-3.
- 26: Jensen FE, Baram TZ. Developmental seizures induced by common early-life insults: short-and long term effects on seizure susceptibility. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 2000; 6:253-257
- 27: Kasting NW, Veale WL, Cooper KE, Lederis K: Vasopressin may mediate febrile convulsions. *Brain Res*, 1981; 213: 327–33
- 28: Feindel W. Temporal lobe seizures. I: Magnus O, Lorentz de Haas AM, red. *The epilepsies*. I: Vinken PJ, Bruyn GW, red. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam, North-Holland publishing company, 1974. 87-89.
- 29: Feindel W. Temporal lobe seizures. I: Magnus O, Lorentz de Haas AM, red. *The epilepsies*. I: Vinken PJ, Bruyn GW, red. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam, North-Holland publishing company, 1974. 93
- 30: Galanopoulou AS, Vidaurre J, Mosché SL. Under what circumstances can seizures produce hippocampal injury: Evidence for age specific effects. *Developmental Neuroscience* 2002;24:355-363
- 32: Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45:695-714
- 33: Brandão EM, Manreza ML. Mesial temporal sclerosis in children. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2007;65:947-50

- 34: Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Olivier A, Andermann E, Robitaille Y, Lopes-Cendes I. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*. 1993;43:1083-7
- 35: French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993;34:774-80
- 36: Camfield P, Camfield C, Gordon K. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:887–92.[Medline]
- 37: Berg AT, Shinnar S, Levy SR. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 1999;53:1742–8.
- 38: Tarkka R, Paakko E, Phytinen J. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003;60:215–18.
- 39: Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The Long-Term Risk of Epilepsy after Febrile Seizures in Susceptible Subgroups. *American Journal of Epidemiology* 2007;165:911-918
- 40: Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*. 1996;47:562-8.
- 41: Provenzale JM, Barboriak DP, VanLandingham K, MacFall J, DeLong D, Lewis DV. Hippocampal MRI Signal Hyperintensity After Febrile Status Epilepticus Is Predictive of Subsequent Mesial Temporal Sclerosis. *American Journal of Roentgenology* 2008;190:976-983
- 42: Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BGR, Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 2003;126:2551-2557.
- 43: Dubé C, Richichi C, Bender RA, Chung G, Litt B, Baram TZ. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006; 129:911-922.
- 44: Kwak SE, Kim JE, Kim SC, Kwon OS, Choi SY, Kang TC. Hyperthermic seizure induces persistent alteration in excitability of the dentate gyrus in immature rats. *Brain Research* 2008; 1216:1-15.
- 45: Sillanpää M, Camfield PR, Camfield CS, Aromaa M, Helenius H, Rautava P, Hauser WA. Inconsistency between prospectively and retrospectively reported febrile seizures. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:25-8.
- 46: Rosman NP, Labazzo JL, Colton T. Factors predisposing to afebrile seizures after febrile convulsions and preventive treatment . *Ann Neurol* 1993;34:452

- 47: Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, Kumaki T, Tomohiro O, Kaji R, Nishimura M. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia* 2003 ;44:796-9.
- 48: Stögmann E, Zimprich A, Baumgartner C, Aull-Watschinger S, Höllt V, Zimprich F. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promotor is associated with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2002;51:260-3
- 49: Gambardella A, Manna I, Labate A, Chifari R, La Russa A, Serra P, Cittadella R, Bonavita S, Andreoli V, LePiane E, Sasanelli F, Di Costanzo A, Zappia M, Tedeschi G, Aguglia U, Quattrone A. GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2003;60:560-3
- 50: Walz R, Castro RM, Velasco TR, Alexandre V Jr, Lopes MH, Leite JP, Santos AC, Assirati JA Jr, Wichert-Ana L, Terra-Bustamante VC, Bianchin MM, Maciag PC, Ribeiro KB, Guarnieri R, Araújo D, Cabalero O, Moura R, Salim AC, Kindlmann K, Landemberger MC, Marques W Jr, Fernandes RM, Serafini LN, Machado HR, Carlotti CG Jr, Brentani RR, Sakamoto AC, Martins VR. Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant. *Neurology*. 2003;61:1204-10.
- 51: Coimbra ER, Rezek K, Escorsi-Rosset S, Landemberger MC, Castro RM, Valadão MN, Guarnieri R, Velasco TR, Terra-Bustamante VC, Bianchin MM, Wichert-Ana L, Alexandre V Jr, Brentani RR, Martins VR, Sakamoto AC, Walz R. Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy is not associated with human prion protein gene variant allele at codons 129 and 171. *Epilepsy Behav*. 2006;8:635-42.
- 52: Buono RJ, Ferraro TN, O'Connor MJ, Sperling MR, Ryan SG, Scattergood T, Mulholland N, Gilmore J, Lohoff FW, Berrettini WH. Lack of association between an interleukin 1 beta (IL-1beta) gene variation and refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:782-4.
- 53: Cann SAH. Febrile seizures in young children: Role of fluid intake and conservation. *Med Sci Monit* 2007; 13:159-167
- 54: Ben-Ari Y. Developing networks play a similar melody. *Trends Neurosci*. 2001;24:353-60.
- 55: Chou IC, Lee CC, Huang CC, Wu JY, Tsai JJ, Tsai CH, Tsai FJ. Association of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha4 polymorphisms with febrile convulsions. *Epilepsia*. 2003;44:1089-93.